

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究班 分担研究報告

大脳小脳連関の生理学的解析

研究分担者 田中 真樹 （北海道大学神経生理学分野）
共同研究者 吉田 篤司 （北海道大学神経生理学分野）
松嶋 藻乃 （北海道大学神経生理学分野）
伊藤 さやか （北海道大学神経内科学分野）
Sergey Kurkin （北海道大学神経生理学分野）
矢部 一郎 （北海道大学神経内科学分野）
佐々木 秀直 （北海道大学神経内科学分野）

研究要旨

本研究では、小脳の高次機能への関与を脊髄小脳変性症を対象に調査し、小脳の新たな機能評価法を開発することを目指している。また、類似の行動課題を訓練したサルを用いてその脳内メカニズムを調べるとともに、大脳小脳連関に関わる脳各部への薬理的な操作によって小脳変性症と同様の障害を生じさせることを試みている。今年度は、北大神経内科外来に置いた端末で8種類の心理物理実験課題を行い、感覚予測を必要とする課題の一部で臨床所見(SARA/BBS)との相関を認めた。また、脳画像解析によって、crusの萎縮と一部の課題成績との間に相関を認めた。一方、実験動物を用いた研究では、時間予測に関する小脳核のニューロン活動と同部の不活化効果について論文をまとめて発表した。現在は小脳の信号が視床大脳経路でどのように変換されるか調べている。今後はサル小脳に遺伝子導入を行うことで、小脳疾患モデルを作製することも検討する。

A. 研究目的

小脳は運動の制御や調節に関与するが、近年、これに加えて小脳の特に半球部が高次認知機能に関与することが示唆されている。本研究では脊髄小脳変性症の中でも純粋小脳型であるSCA6およびSCA31型、小脳皮質萎縮症(CCA)を対象に、独自に開発した心理物理検査の成績とMRI画像所見の相関解析(VBM解析)を行い、高次脳機能に関与する小脳皮質領域を検索した。また、類似の課題を訓練したサルを

用いて、小脳による予測信号の生成メカニズムを調べた。

B. 研究方法

北大神経内科外来にPCを設置し、心理物理検査を行った。課題用のソフトウェアはexe形式で起動できるように開発し、刺激は液晶モニター上に提示した。対象は患者群17名(SCA6 12名、SCA31 2名、CCA 3名)、健常対照群19名。両群ともに8種類の心理物理検査を行ったが、今回は

2種類の検査について報告する。第一の検査（オドボール検出課題）では、一定の周期で提示される視聴覚刺激が不意に一拍抜ける（missing条件）か、色と音が変化する（deviant条件）ので、それに気づいたら素早くボタンを押す。第二の検査（スイッチ課題）では、被験者は両手第2指を左右のボタン上にそれぞれ置き、いずれかのボタンが赤色に光るとそのボタンを押し（congruent条件）、緑色ならば反対側のボタンを押し（incongruent条件）。

画像は3T MRI (Philips Achiva Tx)にて撮像した。通常のT2強調像、FLAIR画像で異常を認めた2症例を除外した上で、3D T1 強調画像 (MPRAGE) に対してSPM (Statistical Parametric Mapping) を用いてVBM (voxel-based morphometry) 解析を行った。上記2種類の検査で得られた反応時間と相関を示す小脳領域を同定した。

サルを用いた研究に関しては、上記と類似のオドボール課題を用いて、小脳核と運動性視床の神経活動記録と不活化を行った。

（倫理面への配慮）

臨床研究に関しては、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得て行った。すべての被験者から事前に書面によるインフォームド・コンセントを得た。動物実験に関しては、北海道大学動物実験委員会の承認を受けて行った。

C. 研究と考察

全脳を対象としたVBM解析では患者群で小脳皮質にのみ萎縮を認めた。オドボ

ール課題では、missing条件でのみ反応時間と両側小脳半球 (Crus, lobule) の萎縮の程度に有意な相関を認めた。スイッチ課題では、反応時間と有意に相関する領域 (lobule, Crus) を両条件で共通して認めたが、incongruent条件ではcongruent条件に比べ、Crus, のより広い部位が関与していた。以上の結果から、小脳半球がリズム学習によるタイミング予測やルールに基づいた行動の切り替えに関与していることが示唆された。いずれの検査でも前頭連合野と強い結合が知られているCrusに有意な相関を認め、前頭前野と小脳とのネットワークが上記の機能に関与している可能性がある。

動物実験に関しては、前年までに得られたオドボール課題での小脳核データの一部を論文として発表するとともに、新たに視床ニューロンの活動を記録し、視床大脳経路では単に情報の伝達を行うのみではなく、積極的な情報変換が行われている可能性が示唆された。

D. 結論

運動を伴わない知覚判断の成績が小脳変性症で低下しており、高次機能の軽度の障害が示唆された。これには小脳皮質 crus 葉から歯状核、運動性視床、前頭葉皮質に至る経路が関与している可能性がある。今後はこれらの情報処理を生理実験で調べるとともに、ウイルスベクターを用いてサル小脳への遺伝子導入を行い、脊髄小脳変性症で得られた検査データをサルでさらに深く検証する。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohmae S, Uematsu A & Tanaka M : Temporally specific sensory signals for the detection of stimulus omission in the primate deep cerebellar nuclei . *Journal of Neuroscience* 2013; 33:15432-15441
- 2) 田中真樹、國松 淳、大前彰吾: 時間の測り方 脳による時間の符号化. *脳と神経(Brain and Nerve)* 2013; 65: 941-948

2. 学会発表

- 1) 田中真樹: 小脳の時間表現 . 東京医科歯科大学 2013年9月27日, 東京
- 2) Tanaka M : Role of the cerebellum in temporal prediction . CiNet seminar , 2013年10月15日, 吹田
- 3) Tanaka M : Neural basis of temporal processing: a role of the cerebellum . 第91回日本生理学会シンポジウム , 2014年3月17日, 鹿児島
- 4) 吉田篤司, 田中真樹: 即時的な行動選択に関わる淡蒼球外節の神経活動 . 第36回日本神経科学大会 , 2013年6月20日, 京都
- 5) 松嶋藻乃, 伊藤さやか, 吉田篤司, Kurkin Sergey, 矢部一郎, 佐々木秀直, 田中真樹: 知覚的予測における小脳の役割 第36回日本神経科学大会 , 2013年6月20日, 京都
- 6) 國松 淳, 大前彰吾, 田中真樹: 基底

核および小脳における時間情報の神経表現 . 2013年6月22日, 京都

- 7) 鈴木智貴, 國松 淳, 田中真樹: 一定の時間経過を報告する際の線条体ニューロンの活動 . 平成 25 年度包括脳ネットワーク夏のワークショップポスター発表 , 2013年8月31日, 名古屋
- 8) 國松 淳、大前彰吾、鈴木智貴、田中真樹: 時間再現における基底核と小脳の役割の比較 . 第7回 Motor control 研究会 , 2013年9月6日, 東京
- 9) 松嶋藻乃, 田中真樹: 複数の物体に対する注意の配分 サル前頭前野の神経活動による検討 . 日本生理学会北海道地方会 , 2013年9月7日, 旭川
- 10) Matsuyama K, Kunimatsu J & Tanaka M : Predictive activity in the primate motor thalamus during the missing oddball task . International Symposium on Prediction and Decision Making 2013年10月14日 , 京都
- 11) Matsushima A & Tanaka M : Distinct neuronal mechanisms for remembering multiple locations within vs. across visual hemifields. SfN2013, 2013年11月10日, San Diego
- 12) Kunimatsu J & Tanaka M : The basal ganglia indirect pathway plays a role in temporal processing. SfN2013, 2013年11月11日, San Diego
- 13) Yoshida A & Tanaka M : Differential roles of two type neurons in the primate globus pallidus external segment. SfN2013, 2013年11月11

日, San Diego

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当なし

